

KONINKRIJK DER

NL 00 / 00701  
NEDERLANDEN

Bureau voor de Industriële Eigendom

REC'D 30 NOV 2000

WIPO

PCT

4

Hierbij wordt verklaard, dat in Nederland op 30 september 1999 onder nummer 1013183,

ten name van:

**DSM N.V.**

te Heerlen

een aanvraag om octrooi werd ingediend voor:

"Katalysator voor asymmetrische transferhydrogenering",

en dat de hieraan gehechte stukken overeenstemmen met de oorspronkelijk ingediende stukken.

Rijswijk, 7 november 2000

De Directeur van het Bureau voor de Industriële Eigendom,  
voor deze,

b.a. *N.A. Oudhof*

drs. N.A. Oudhof

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

## UITTREKSEL

De uitvinding heeft betrekking op een katalysator voor asymmetrische transferhydrogenering op basis van een overgangsmetaalverbinding en een stikstof bevattend optisch actief ligand. De uitvinding heeft tevens betrekking op verschillende werkwijzen voor het vervaardigen van optisch actieve verbindingen gebruik makend van de katalysator volgens de uitvinding. In de katalysator volgens de uitvinding is het overgangsmetaal Iridium, Ruthenium, Rhodium of Kobalt is en bevat het optisch actieve ligand zwavel in de vorm van een thioether of een sulfoxide waarbij de zwavel via twee of meer koolstofatomen aan het stikstof verbonden is. Verrassenderwijze is gebleken dat met de katalysator volgens de uitvinding een hoge conversie in een goede enantiomere overmaat van de optisch actieve verbinding kan worden verkregen. Gebleken is dat de katalysator met Iridium als metaal daarnaast ook nog zeer stabiel is in mierzuur waardoor mierzuur als waterstofdonor kan worden gebruikt en nog betere resultaten kunnen worden behaald.

KATALYSATOR VOOR ASYMMETRISCHE TRANSFERHYDROGENERING

5

De uitvinding heeft betrekking op een katalysator voor asymmetrische transferhydrogenering op basis van een overgangsmetaalverbinding en een stikstof bevattend optisch actief ligand. De uitvinding heeft  
10 tevens betrekking op verschillende werkwijzen voor het vervaardigen van optisch actieve verbindingen gebruik makend van de katalysator volgens de uitvinding.

Asymmetrische transferhydrogenering is een methode voor het bereiden van een optisch actieve  
15 verbinding waarbij de dubbele band van een prochirale verbinding, door de aanwezigheid van een overgangsmetaalkatalysator die een optisch actief ligand bevat, op asymmetrische wijze wordt gereduceerd door waterstofoverdracht met een waterstofdonerende  
20 organische verbinding. Hiermee wordt althans bedoeld dat één van de enantiomeren van de bereide verbinding in overmaat aanwezig is in het reactieprodukt. Deze overmaat wordt hierna "enantiomeric excess" of e.e. genoemd (zoals bepaald door capillaire GLC analyse over  
25 een chirale cycloSil-B kolom). Het algemene voordeel van een dergelijke asymmetrische transferhydrogenering, bijvoorbeeld in vergelijking met reductie met moleculaire waterstof, is dat deze reactie bij relatief milde condities qua temperatuur en druk kunnen verlopen  
30 met relatief hoge opbrengst en een laag bijproduct gehalte, waardoor de produktie kosten laag kunnen zijn. In de praktijk wordt deze asymmetrische transferhydrogenering veel toegepast voor het maken van

optisch actieve alcoholen uit prochirale ketonen.

Een dergelijke katalysator is bekend uit EP 0-916-637. In deze bekende katalysator is het stikstof bevattend optisch actief ligand een diamine, een amino-alcohol of een aminofosfine verbinding en is het overgangsmetaal gekozen uit groep VIII van het periodiek systeem, bij voorkeur Ruthenium.

Het nadeel van de bekende katalysatoren uit EP 0-916-637, met name van de katalysatoren die amino-alcohol liganden bevatten, is dat deze eigenlijk alleen voldoende stabiel zijn bij gebruik van alcoholen als waterstofdonor. Een inherent probleem daarvan bij de reductie van ketonen is dat, door de reversibiliteit van de hydrogeneringsreactie en daarbij de chemische gelijkenis van de waterstofdonor alcohol en de gevormde optisch actieve alcoholen, de enantiomere zuiverheid vaak te laag is. Een acceptabele enantiomere overmaat wordt hierbij pas bereikt als een enorme overmaat van de waterstofdonerende alcohol wordt toegevoegd. Dit is nadelig omdat hierdoor bij gegeven produktieapparatuur relatief lage opbrengsten worden verkregen en omdat de zeer grote overmaat afgescheiden en gezuiverd moet worden voor hergebruik wat ongunstig is voor de economie van het proces. Een verder nadeel is dat de bekende katalysatoren, met name de katalysatoren die diamine en de aminofosfine liganden bevatten, vaak een te lage activiteit hebben en te weinig enantioselectief zijn waardoor de daarmee verkregen optisch actieve verbinding een te lage optische zuiverheid (e.e.) heeft.

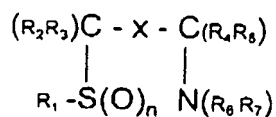
Het doel van de uitvinding is derhalve het verschaffen van een katalysator voor asymmetrische transferhydrogenering die de genoemde nadelen niet vertoont.

5 Dit doel wordt volgens de uitvinding bereikt doordat het overgangsmetaal Iridium, Ruthenium, Rhodium of Kobalt is en het optisch actieve ligand zwavel bevat in de vorm van een thioether of een sulfoxide waarbij de zwavel via twee of meer  
10 koolstofatomen aan het stikstof verbonden is.

Verrassenderwijze is gebleken dat met de katalysator volgens de uitvinding zeer goede resultaten kunnen worden bereikt. Hiermee wordt hier en hierna in het bijzonder bedoeld een snelle en hoge conversie in  
15 een goede enantiomere overmaat (e.e.) van de optisch actieve verbinding. Bij voorkeur is het overgangsmetaal in de katalysator Iridium. Hiermee worden zeer goede resultaten behaald. Gebleken is dat de Iridium katalysator volgens de uitvinding een zeer goede  
20 enantiomere overmaat en conversie heeft en daarnaast ook zeer stabiel is. Verrassenderwijze is gebleken dat deze ook zeer stabiel is in mierzuur waardoor mierzuur als waterstofdonor kan worden gebruikt. Dit is zeer gunstig omdat mierzuur bij de reductie omgezet  
25 wordt naar koolzuurgas waardoor de hydrogeneringsreactie irreversibel is en volledig afloopt. Hierdoor wordt een hogere e.e. behaald en kan een veel hogere substraatconcentratie gekruikt worden dan bij een alcohol als waterstofdonor. Een verder  
30 voordeel van mierzuur/trialkylamine ten opzichte van

een alcohol als waterstofdonor is dat de reactie aan de lucht kan plaatsvinden in plaats van onder argon.

Het optisch actieve ligand in de katalysator volgens de uitvinding heeft een algemene  
5 molecuulstructuur zoals weergegeven in de formule



10

waarbij R1 tot en met R7 elk in principe elke substituent kunnen zijn, met dien verstande dat R1 geen waterstof kan zijn, dat n  
15 0 of 1 is (thioether of sulfoxide), dat R6 of R7 waterstof is (primaair of secundair amine) en dat tenminste één chiraal centrum in het molecuul moet bestaan. Verder kunnen R1 tot en met R7 bijvoorbeeld zijn een waterstof, een  
20 alkyl-, aryl-, aralkyl-, alkenyl- of alkynylgroep met 1-20 C-atomen, een hetero-atoom of een één of meerdere heteroatomen of functionele groepen bevattende groep. Elk van de substituenten R1 tot en met R7 kunnen met  
25 andere substituenten een ring vormen. De zwavel en/of de stikstof kunnen zelf ook in een ring opgenomen zijn.

In het algemeen kan de zwavel via twee of meer koolstofatomen aan het stikstof  
30 verbonden zijn. X kan niets zijn, zodat de zwavel bevattende groep en de amine vicinaal zijn, maar kan ook één of meerdere koolstof of

heteroatomen bevatten al of niet in een ring.  
Voorbeelden hiervan zijn van methionine  
afgeleide liganden met drie koolstofatomen  
tussen de stikstof en de zwavel. Als er hetero-  
5 atomen tussen de zwavel en de stikstofgroep  
zitten zijn deze bij voorkeur gescheiden van de  
zwavel en de stikstof door twee of meer  
koolstofatomen. Bij voorkeur is in de  
katalysator volgens de uitvinding de zwavel via  
10 twee koolstofatomen aan het stikstof verbonden.  
Gebleken is dat een dergelijke katalysator een  
hogere activiteit heeft.

Het stikstof in het optisch actief  
ligand is bij voorkeur een aminegroep. In het  
15 licht van het verkrijgen van een goede  
activiteit en enantioselectiviteit is de  
aminegroep bij voorkeur niet gesubstitueerd of  
ten hoogste eenmaal gesubstitueerd (secundair  
amine), dat wil zeggen dat R6 of R7 waterstof  
20 is en dat met meer voorkeur R6 en R7 beide  
waterstof zijn.

In de katalysator volgens de  
uitvinding is de zwavel in de vorm van een  
thioether of een sulfoxide ( $n$  is 0 of 1). De  
25 zwavel is hierbij gesubstitueerd met een groep  
die ten minste één koolstof bevat. Bij voorkeur  
is de zwavel gesubstitueerd met een al of niet  
gesubstitueerde (hetero-) aralkylgroep. Hierbij  
kan een hetero-atoom in de aromatische ring  
30 zitten. Voorbeelden van geschikte substituenten  
zijn fenyl, benzyl, naftyl, thiofeen of furan.

Hierdoor is de reactiviteit en de e.e. hoger.  
Met de meeste voorkeur is hierbij de zwavel  
gesubstitueerd met een benzylgroep.

Om een goede enantioselectieve  
5 hydrogenering te krijgen moet het ligand in de  
katalysator volgens de uitvinding optisch  
actief zijn. Hiermee wordt bedoeld dat één van  
de stereoisomeren van de liganden in grote  
overmaat aanwezig is in de katalysator. Bij  
10 voorkeur is dat meer dan 90%, met meer voorkeur  
meer dan 95% en met de meeste voorkeur meer dan  
99%.

Het chirale centrum in het optisch  
actieve ligand in de katalysator volgens de  
15 uitvinding kan in principe op verschillende  
plaatsen liggen, bij voorkeur echter naast of  
nabij de stikstofhoudende groep of de thioether  
groep. In een uitvoeringsvorm bevindt zich het  
chirale centrum op het koolstof waaraan de  
20 stikstofhoudende groep verbonden is. Zulk een  
optisch actieve ligand kan eenvoudig worden  
afgeleid van optisch zuiver cysteine (Tabel 1,  
ligand 1). Dit is een aminozuur dat in ruime  
mate voorhanden en dus goedkoop is. Bij  
25 voorkeur is daarbij de carbonzuurgroep  
gereduceerd tot een alcoholgroep (Tabel 1,  
ligand 2). Deze uitvoeringsvorm heeft een  
hogere activiteit. Bij voorkeur echter is, van  
de twee of meer koolstofatomen die de zwavel  
30 aan het stikstof verbinden, ten minste de aan  
de zwavel gebonden koolstof chiraal. Het

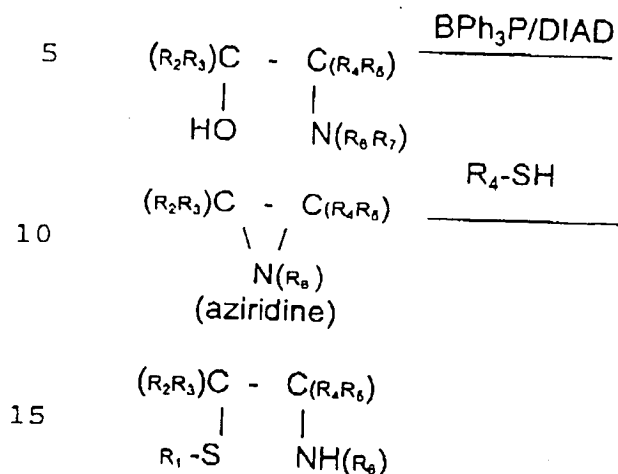


voordeel hiervan is dat een hogere e.e. wordt verkregen.

Een bijzonder hoge e.e. en een hoge conversie wordt bereikt als in de katalysator volgens de uitvinding het optisch actieve ligand twee of meer chirale centra heeft. In een voorkeursuitvoeringsvorm van deze katalysator is het optisch actieve ligand een sulfoxide waarbij één van de twee of meer chirale centra de zwavel van de sulfoxide is (Tabel 1, ligand 3). Deze ligand is bijzonder aantrekkelijk omdat deze eenvoudig kan worden bereid door oxydatie, bijvoorbeeld met peroxide, van een goedkope uitgangsstof zoals cysteïne of de daarvan afgeleide alcohol (Tabel 1, ligand 2), waardoor het ligand zeer goedkoop is. In een andere voorkeursuitvoeringsvorm van de katalysator waarin het ligand twee of meer chirale centra heeft is het optisch actieve ligand een thioether waarin de koolstofatomen waaraan de thioether en de aminogroep verbonden zijn beide chiraal zijn (bijvoorbeeld Tabel 1, ligand 4, 5 en 6). Deze katalysatoren hebben een hoge activiteit en een zeer hoge enantioselectiviteit.

De optisch actieve liganden in de katalysator volgens de uitvinding kunnen ook zeer goed worden vervaardigd door een azaridine verbinding om te zetten met een thiolverbinding. Deze reactie verloopt via een stereoselectieve ringopening waardoor een

enantiomeerzuivere thioether verbinding wordt  
verkregen volgens onderstaand reactieschema:



Afhankelijk van of één of beide koolstoffen  
van de aziridine gesubstitueerd zijn worden bij de  
ringopening één of twee chirale centra gevormd. De mate  
van electronegativiteit van de substituenten bepalen op  
welke van beide koolstoffen van de aziridine de  
nucleofiele aanval door de thiolverbinding plaats vindt.  
Bij voorkeur is daarom in de katalysator volgens de  
uitvinding het optisch actieve ligand afgeleid van een  
met een thiolverbinding omgezette aziridine. Een verder  
voordeel hiervan is dat de aziridine eenvoudig kan  
worden bereid door dehydratering van een optisch actieve  
vicinale aminoalcohol bijvoorbeeld met trifenylfosfine  
in DIAD (di-isopropyl azo dicarboxylaat). Optisch  
actieve vicinale aminoalcoholen zijn vaak ruim  
beschikbaar en relatief goedkoop zoals efedra-  
alkaloiden, bijvoorbeeld efedrine of norefedrine of  
zoals gereduceerde aminozuren. Bij voorkeur is daarom in

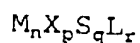
de katalysator volgens de uitvinding het optisch actieve ligand afgeleid van een met een thiolverbinding omgezette aziridine afgeleid van een optisch actieve vicinale aminoalcohol. Bijvoorbeeld kan een optisch  
5 actieve ligand met één chiraal centrum op de koolstof naast het zwavel worden gemaakt door omzetting met een thiolverbinding van een aziridine afgeleid van een gereduceerd fenylglycine. In een uitvoeringsvorm met meer voorkeur heeft het ligand twee chirale centra  
10 doordat de twee koolstoffen van de aziridinerings zijn gesubstitueerd, bijvoorbeeld is het ligand in de katalysator een 2-amino, 1-benzylthioether-diphenylethaan. Dit ligand heeft een chiraal centrum op de koolstof naast het zwavel en op de koolstof naast de  
15 stikstof. Een katalysator met deze liganden heeft een zeer goede activiteit en enantioselectiviteit.

Gebleken is dat bij een katalysator waarin het optisch actieve ligand twee of meer chirale centra hebben (diastereomeren) en waarbij de liganden een  
20 diastereomeer mengsel vormen wel asymmetrische hydrogenering kan optreden. Bij voorkeur echter wordt ook in dit geval de diastereomeer zuivere vorm genomen om een zo hoog mogelijke e.e. te verkrijgen.

De katalysator op basis van de  
25 overgangsmetaalverbinding en het optisch actieve ligand kan worden toegepast in de vorm van gescheiden componenten waarvan een de overgangsmetaalverbinding en een andere het optisch actieve ligand is, of als een complex dat de overgangsmetaalverbinding en het optisch  
30 actieve ligand bevat.

Als overgangsmetaalverbinding wordt bij

voorkeur toegepast een katalysatorprecursor met de algemene formule



5

waarin:

n is 1,2,3,4....;

p,q en r, elk onafhankelijk staan voor 0,1,2,3,4....;

M is een overgangsmetaal ruthenium, iridium, rhodium of  
10 kobalt, met de meeste voorkeur iridium;

X is een anion zoals bijv. hydride, halogenide, carboxylaat, alkoxy, hydroxy of tetrafluorboraat;

S is een zogenaamd "spectator" ligand, een neutraal ligand dat moeilijk uit te wisselen is, bijvoorbeeld een  
15 aromatische verbinding of een olefine, in het bijzonder een diën. Voorbeelden van aromatische verbindingen zijn: benzeen, toluen, xyleen, cumeen, cymeen, naftaleen, anisool, chloorbenzeen, indeen, dihydroindeen, tetrahydronaftaleen, galzuur, benzoëzuur  
20 en fenylglycine. Het is tevens mogelijk dat de aromaat via een binding verbonden is met het optisch actieve ligand. Voorbeelden van diënen zijn norbornadiëen, 1,5-cyclooctadiëen en 1,5-hexadiëen.

L is een neutraal ligand, dat relatief gemakkelijk is  
25 uit te wisselen met andere liganden en is bijvoorbeeld een nitril of een coördinerend oplosmiddel, in het bijzonder acetonitril, dimethylsulfoxide (DMSO), methanol, water, tetrahydrofuran, dimethylformamide, pyridine en N-methylpyrrolidinon.

30

Voorbeelden van geschikte overgangsmetaal-verbindingen zijn:

- $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ ,  $\text{Ir}(\text{CO})_2\text{Cl}]_n$ ,  $[\text{IrCl}(\text{CO})_3]_n$ ,  
 $[\text{Ir}(\text{Acac})(\text{COD})]$ ,  $[\text{Ir}(\text{NBD})\text{Cl}]_2$ ,  $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{C}_6\text{H}_6)]^+\text{BF}_4^-$ ,  
 $[(\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{CHCOCF}_3)\text{Ir}(\text{COE})_2]$ ,  $\text{Ir}(\text{CH}_3\text{CN})_4]^+\text{BF}_4^-$ ,  $[\text{RuCl}_2(\eta\text{-benzeen})]_2$ ,  
 $[\text{RuCl}_2(\eta\text{-cymeen})]_2$ ,  $[\text{RuCl}_2(\eta\text{-mesityleen})]_2$ ,  
5  $[\text{RuCl}_2(\eta\text{-hexamethylbenzeen})]_2$ ,  $[\text{RuCl}_2(\eta\text{-1,2,3,4-tetramethylbenzeen})]_2$ ,  
 $[\text{RuBr}_2(\eta\text{-benzeen})]_2$ ,  $[\text{RuI}_2(\eta\text{-benzeen})]_2$ ,  $\text{trans-RuCl}_2(\text{DMSO})_4$ ,  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ ,  $[\text{Rh}(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{Cl})_2]$   
(waarin  $\text{C}_6\text{H}_{10}$  = hexa-1,5-di-een),  $\text{CoCl}_2$ ,  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ .

Met de meeste voorkeur is overgangsmetaal-  
 10 verbindingen  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ . Hiermee zijn zeer goede  
 resultaten verkregen.

De uitvinding heeft tevens betrekking op een  
 werkwijze voor de bereiding van de bovenomschreven  
 katalysator volgens de uitvinding waarbij aan een  
 15 katalysatorprecursor, welke het overgangsmetaal, een  
 anion en een moeilijk uitwisselbaar spectatorligand  
 bevat, een stikstof bevattend optisch actief ligand  
 wordt toegevoegd dat zwavel bevat in de vorm van een  
 thioether of een sulfoxide waarbij de zwavel via twee of  
 20 meer koolstofatomen aan het stikstof verbonden is. De  
 katalysator kan worden bereid vóóordat deze wordt  
 gebruikt als asymmetrische hydrogeneringskatalysator of  
 hij kan in-situ worden gevormd net vóór of tijdens  
 gebruik al of niet in aanwezigheid van de met de  
 25 katalysator om te zetten reactanten.

Bij voorkeur zijn katalysatoren volgens de  
 uitvinding goed in water of zeer polaire oplosmiddelen  
 oplosbaar. De katalysatoren van de uitvinding kunnen  
 wateroplosbaar worden gemaakt door wateroplosbare  
 30 groepen in het ligand aan te brengen zoals bijvoorbeeld

zouten van carbonzuren, zouten van sulfonzuren en zouten van fosforzuren. Een andere mogelijkheid is het aanbrengen van een trialkylammoniumzout of een tetraalkylammoniumzout in het ligand. Een derde groep van substituenten die op het ligand aangebracht kunnen worden zijn de neutrale polaire groepen waarvan er meerdere in het molecuul aanwezig kunnen zijn, zoals alcoholen en sulfoxiden. Een andere mogelijkheid voor het wateroplosbaar maken van de katalysator is het gebruik maken van bifunctionele tegenionen voor het metaal, bijvoorbeeld biscarbonzuren, bisfosfaten en bissulfonaten. Een der beide zuurgroepen functioneert dan als tegenion voor het metaal, terwijl de andere zure groep als zout van bijvoorbeeld natrium, kalium of lithium aanwezig is en voor oplosbaarheid in water zorgt. Tevens is het mogelijk om wateroplosbare groepen op het spectatorligand aan te brengen. Het voordeel van een wateroplosbare katalysator is dat de transferhydrogeneringsreactie uitgevoerd kan worden in een twee fasen systeem, bijvoorbeeld een polaire waterige fase en een organische fase zoals water/organisch oplosmiddel, waarbij de katalysator en het reductiemiddel zich in de waterige fase bevinden en de uitgangsstof en het produkt in de organische fase. Hierdoor is het zeer eenvoudig de katalysator van het produkt af te scheiden. Ook kan als polaire fase een mengsel van triethylamine en mierzuur worden gekozen. Een voorbeeld is de reductie van ketonen in een twee fasensysteem, waarbij de polaire fase bestaat uit een azeotropisch mengsel van triethylamine en mierzuur, en de apolaire fase uit het keton en het daaruit gevormde alcohol al dan niet in aanwezigheid van

een niet met water mengbaar oplosmiddel. Aan het einde van de reactie kan het produkt eenvoudig worden afgescheiden door fasenscheiding en de apolaire fase kan na toevoegen van extra mierzuur, weer opnieuw worden  
5 ingezet bij de reductie van een nieuwe batch keton. Een ander voorbeeld van een polaire fase zijn ionic liquids. Dit zijn bijvoorbeeld zouten van imidazool zoals 1-hexyl-3 methyl imidazolium zouten of zouten van gesubstitueerde pyridines. Deze verbindingen worden  
10 gekenmerkt door het feit dat ze bij kamertemperatuur vloeistoffen zijn.

De uitvinding heeft tevens betrekking op een werkwijze voor de bereiding van een optisch actieve verbinding uit de overeenkomstige prochirale verbinding  
15 via katalytische asymmetrische transferhydrogenering in aanwezigheid van een waterstofdonor en de katalysator volgens de uitvinding zoals boven omschreven. De werkwijze kan bijvoorbeeld heel geschikt worden toegepast in de bereiding van optisch actieve alcoholen,  
20 hydrazines of amines uitgaande van de overeenkomstige prochirale ketonen, respectievelijk imines, hydrazonen of oximderivaten.

De katalysatoren van de uitvinding kunnen ook voordelig worden gebruikt voor de kinetische  
25 resolutie van carbonylverbindingen - bijvoorbeeld ketonen of aldehyden -, of imines of hydrazonen die reeds elders in het molecuul ten minste één chiraal centrum bevatten en in racemische vorm aanwezig zijn. Hierbij treedt reductie van de carbonylverbinding of van  
30 het imine bij grote voorkeur bij slechts een van de beide enantiomere vormen op. Door de reactie bij ca. 50%

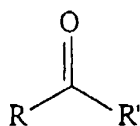
conversie te stoppen kan het keton (aldehyde, imine) in hoofdzaak in de ene enantiomere vorm gewonnen worden; het andere enantiomeer is dan in hoofdzaak omgezet in het overeenkomstige alcohol (alcohol of amine).

5                    Ook kunnen de katalysatoren van de uitvinding voordelig gebruikt worden voor de bereiding van een, in enantiomere overmaat aanwezige, keton uit een racemische alcohol, die een chiraal centrum bevat dat niet rechtstreeks aan de alcohol verbonden is, door  
10 oxidatie in aanwezigheid van de katalysator volgens de uitvinding. Bij deze reactie wordt met sterke voorkeur slechts een van de enantiomeren van het alcohol geoxydeerd, zodat na circa 50% conversie een mengsel is ontstaan van het alcohol dat hoofdzakelijk uit één  
15 enantiomeer bestaat en het overeenkomstige keton, dat uit het andere enantiomeer is gevormd.

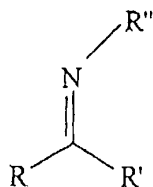
De uitvinding heeft tevens betrekking op een werkwijze voor de bereiding van een optisch actieve verbinding met twee of meer chirale centra waarbij een  
20 chiraal keton, imine, oxim of hydrazon, wordt gereduceerd in aanwezigheid van een katalysator volgens de uitvinding. Hierbij wordt het keton (imine, oxim, hydrazon) volledig gereduceerd tot een verbinding met in hoofdzaak slechts één relatieve configuratie tussen het  
25 reeds bestaande chirale centrum en het nieuwe chirale centrum.

Als prochirale verbindingen kunnen bijvoorbeeld worden toegepast prochirale ketonen met de algemene formule:



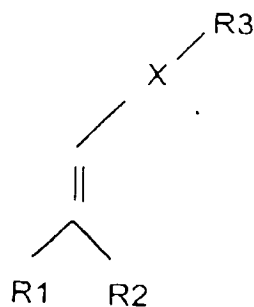


waarin R en R' niet gelijk zijn aan elkaar en elk  
 onafhankelijk van elkaar een alkyl-, aryl-, aralkyl-  
 5 alkenyl- of alkynylgroep met 1-20 C-atomen voorstellen  
 of samen met het C-atoom waaraan ze zijn gebonden een  
 ring vormen, waarbij R en R' tevens één of meerdere  
 heteroatomen of functionele groepen kunnen bevatten,  
 bijvoorbeeld acetofenon, 1-acetonafton, 2-acetonafton,  
 10 3-quinuclidinon, 2-methoxycyclohexanon, 1-fenyl-2-  
 butanon, benzylisopropylketon, benzylaceton,  
 cyclohexylmethylketon, t.-butylmethylketon, t.-  
 butylfenylketon, isopropylfenylketon, ethyl-(2-  
 methylethyl)-keton, o, m of p-methoxyacetofenon, o, m of  
 15 p-(fluor, chloor, broom of jodium) acetofenon, o, m of  
 p-cyanoacetofenon, o, m of p-nitroacetofenon, 2-  
 acetylfluoreen, acetylferroceen, 2-acetylthiofeen, 3-  
 acetylthiofeen, 2-acetylpyrrool, 3-acetylpyrrool  
 2-acetylfuraan, 3-acetylfuraan, 1-indanon,  
 20 2-hydroxy-1-indanon, 1-tetralon, p-methoxyfenyl-p'-  
 cyanofenylbenzofenon, cyclopropyl-(4-methoxyfenyl)-  
 keton, 2-acetylpyridine, 3-acetylpyridine, 4-  
 acetylpyridine, acetylpyrazine;  
 prochirale imines met de algemene formule:



waarin R, R' en R'' bijvoorbeeld elk onafhankelijk van  
 elkaar een alkyl-, aryl-, aralkyl-, alkenyl-, of  
 alkynylgroep met 1-20 C-atomen voorstellen of samen met  
 de atomen waaraan ze gebonden zijn een ring vormen,  
 5 waarbij R, R' en R'' tevens één of meerdere heteroatomen  
 en functionele groepen kunnen bevatten, en R'' bovendien  
 een af te splitsen groep kan zijn, bijvoorbeeld imines  
 bereid uit de hierboven beschreven ketonen en een alkyl-  
 of arylamine of een aminozuurderivaat, bijvoorbeeld een  
 10 aminozuuramide, een aminozure ester, een peptide of een  
 polypeptide. Voorbeelden van een geschikte alkyl- of  
 arylamine zijn een benzylamine, bijvoorbeeld  
 benzylamine, of een o, m of p-gesubstitueerde  
 benzylamine, een  $\alpha$ -alkylbenzylamine, een naftylamine,  
 15 bijvoorbeeld naftylamine, een 1,2,3,4,6,7,8 of 9-  
 gesubstitueerd naftylamine en een 1-(1-naftyl)alkylamine  
 of een 1-(2-naftyl)alkylamine. Geschikte imines zijn  
 bijvoorbeeld N-(2-ethyl-6-methylfenyl)-1-methoxy-  
 acetonimine, 5,6-difluor-2-methyl-1,4-benzoxazine, 2-  
 20 cyano-1-pyrroline, 2-ethyoxycarbonyl-1-pyrroline, 2-  
 fenyl-1-pyrroline, 2-fenyl-3,4,5,6-tetrahydropyridine en  
 3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-1-methyl-isochinoline;  
 oximmen of hydrazonen met de algemene formule

25



30

waarin

- X een heteroatoom bevat en bijvoorbeeld NH, NR of O voorstelt, waarbij R een alkyl-, aryl-,  
5 aralkyl-, alkenyl- of alkynylgroep met 1-20 C-atomen voorstelt.
- R1 en R2 elk onafhankelijk van elkaar een alkyl-, aryl-, aralkyl-, alkenyl- of alkynylgroep met 1-20 C-atomen voorstellen, of met elkaar of met R3 en  
10 de atomen waaraan ze gebonden zijn een ring vormen, welke groepen tevens één of meerdere heteroatomen en/of functionele groepen kunnen bevatten.
- R3 is in het geval van een oxim of oximether, H, respectievelijk een alkyl, aryl, aralkyl-, alkenyl  
15 of alkynyl groep met 1-20 C-atomen welke groepen tevens één of meerdere heteroatomen en/of functionele groepen kunnen bevatten; en is in het geval van een hydrazon H, een alkyl-, aryl-,  
20 alkenyl-, alkynyl-, acyl-, fosfonyl- of sulfonylgroep met 0-20 C-atomen, welke groepen tevens één of meerdere heteroatomen en/of functionele groepen kunnen bevatten.

De werkwijze volgens de uitvinding wordt  
25 uitgevoerd in aanwezigheid van één of meerdere waterstofdonoren, waarmee in het kader van deze uitvinding worden bedoeld verbindingen die op enigerlei wijze waterstof kunnen overdragen op het substraat, bijvoorbeeld thermisch of katalytisch. Geschikte  
30 waterstofdonoren die kunnen worden toegepast zijn bijvoorbeeld alifatische of aromatische alcoholen, in

het bijzonder secundaire alcoholen met 1-10 C-atomen, zuren, bijvoorbeeld mierzuur,  $H_3PO_2$ ,  $H_3PO_3$ , en zouten daarvan, onverzadigde koolwaterstoffen en heterocyclische verbindingen, bijvoorbeeld hydrochinon, 5 reducerende suikers. Bij voorkeur wordt 2-propanol of mierzuur toegepast. De molaire verhouding substraat tot waterstofdonor ligt bij voorkeur tussen 1:1 en 1:100.

Bij de asymmetrische transferhydrogenering wordt bij voorkeur een molaire verhouding metaal 10 aanwezig in de overgangsmetaalverbinding tot substraat tussen 1:10 en 1:1.000.000, in het bijzonder tussen 1:100 en 1:100.000, toegepast.

De temperatuur waarbij de asymmetrische transferhydrogenering wordt uitgevoerd is in het 15 algemeen een compromis tussen snelheid van de reactie enerzijds en de racemisatiegraad anderzijds, en ligt bij voorkeur tussen -20 en 100°C, in het bijzonder tussen 0 en 60°C. De asymmetrische transferhydrogenering kan in principe worden uitgevoerd in een zuurstofhoudende 20 atmosfeer; bij voorkeur wordt de asymmetrische transferhydrogenering echter uitgevoerd in een inerte atmosfeer, bijvoorbeeld onder stikstof.

Als oplosmiddel kan in principe elk oplosmiddel worden toegepast dat inert is in het 25 reactiemengsel. In een voorkeursuitvoeringsvorm wordt een oplosmiddel toegepast dat tevens als waterstofdonor fungeert, bijvoorbeeld 2-propanol. Wanneer de asymmetrische transferhydrogenering wordt uitgevoerd in water, waarbij een 2-fasensysteem ontstaat, wordt bij 30 voorkeur een wateroplosbare katalysator toegepast. De katalysator voor de asymmetrische transferhydrogenering

kan desgewenst worden geactiveerd door hydrogenering met waterstof of door behandeling met een base, bijvoorbeeld een (aard)alkaliverbinding, bijvoorbeeld een alkalihydroxide, een (aard)alkalicarboxylaat of een (aard)alkalialkoxide met 1-20 C-atomen, waarbij als alkalimetaal bijvoorbeeld Li, Na of K wordt toegepast en als aardalkalimetaal bijvoorbeeld Mg of Ca. Geschikte basen zijn bijvoorbeeld natrium-, kaliumhydroxide, kalium-t-butoxide, en magnesiummethoxide.

10 Bij de bereiding van de katalysator wordt bij voorkeur een molaire verhouding metaal tot het optisch actieve ligand gekozen tussen 2:1 en 1:10, bij voorkeur tussen 1:1 en 1:6.

Bij voorkeur wordt in de werkwijze volgens  
15 de uitvinding als waterstofdonor mierzuur of een mierzuurzout gebruikt, bij voorkeur in combinatie met triethylamine. Het grote voordeel hiervan is dat het mierzuur bij de hydrogeneringsreactie ontleedt in waterstof en koolzuurgas wat zich aan het reactie-  
20 evenwicht onttrekt waardoor de reactie afloopt. Hierdoor wordt een hogere enantiomere overmaat verkregen en kan, in vergelijking met een alcohol zoals isopropanol, een hogere substraatconcentratie gekozen worden. Bij voorkeur is het gehalte prochirale verbinding ten minste  
25 0,2, met meer voorkeur tenminste 0,5 en met nog meer voorkeur tenminste 0,7 mol per liter van de waterstofdonor. Gebleken is dat de katalysator volgens de uitvinding, in het bijzonder wanneer Iridium als overgangsmetaal wordt gebruikt, in deze omstandigheden  
30 stabiel is.

De uitvinding zal verder worden toegelicht

aan de hand van de voorbeelden, zonder evenwel daartoe te worden beperkt.

5 Voorbeelden I tot en met XVIII en vergelijkende  
experimenten C1 tot en met C3

Verschillende katalysatoren volgens de uitvinding werden bereid en getest op enantioselectiviteit en conversie in verschillende omstandigheden waarbij de liganden, de waterstofdonor, 10 de katalysatorprecursor en de prochirale verbinding gevarieerd werden. In vergelijkende experimenten C1 tot en met C3 is, in een zeer goed werkende katalysator volgens de uitvinding, de zwavel in het optisch actieve ligand (ligand 6) vervangen door zuurstof (ligand 7). 15 Bij alle experimenten werd telkens uitgegaan van de hierna omschreven standaard set condities. De variaties op deze gebruikte standaardcondities zijn bij de resultaten onder Tabel 2 vermeld.

Een oplossing van  $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$  (0,01 mol, 20 6,7 mg) als katalysator precursor (COD is Cyclo-octadiëen), 0,05 mol ligand en 4 mmol acetophenon als substraat werd verwarmd bij 65 °C gedurende 30 min. Onder Argon. De Argon toevoer werd gestopt en 3 ml van een 5/2 azeotropisch mengsel van mierzuur (als 25 waterstofdonor) en triethylamine werd toegevoegd in lucht. De reactie verliep bij 60 °C in een open vat gedurende de aangegeven tijd.

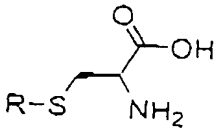
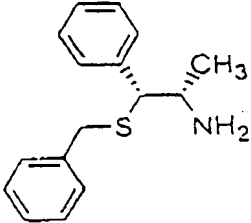
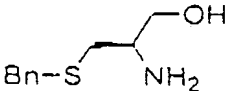
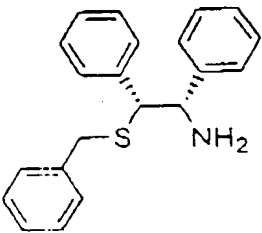
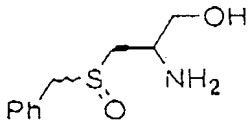
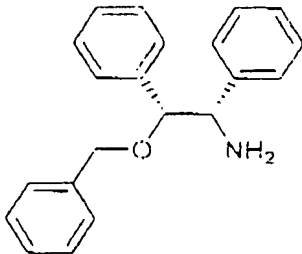
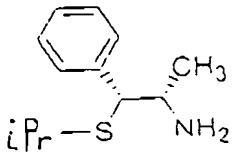
De reactie met 2-propanol als waterstofdonor verloopt als volgt: de oplossing van  $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$  (0,01 30 mol, 6,7 mg), 0,05 mol van het ligand en 5 ml 2-propanol werden verwarmd bij 80 °C gedurende 30 min. Na

afkoelen tot kamertemperatuur werd het mengsel verdund met 33,75 ml 2-propanol en 4 mmol acetophenon en t-BuOK (1,25 ml, 0,1M in propan-2-ol, 0,125 mmol). De reactie werd uitgevoerd bij kamertemperatuur onder argon gedurende de aangegeven tijd.

De enantiomere overmaat van het gevormde fenethylalcohol werd bepaald met capillaire GLC gebruik makend van een Carlo Erba GC 6000 Vega 2 met 25 m Cyclosil-B (chiral) kolom. De enantiomere overmaat is gedefinieerd als  $(([R] - [S]) / ([R] + [S])) * 100\%$ , waarbij [R] en [S] de concentratie van het R en S enantiomeer zijn. De conversie, uitgedrukt in procenten omgezet acetophenon in één uur, werd bepaald met GLC. De optische rotatie werd bepaald met een Perkin-Elmer 241 automatische polarimeter.

De gebruikte liganden zijn weergegeven in Tabel 1. (Bn is benzyl, iPr is isopropyl, pH is phenyl) De resultaten van de voorbeelden volgens de uitvinding en de vergelijkende experimenten zijn weergegeven in Tabel 2.

Tabel 1

Nr.	ligand	Nr.	ligand
1		5	
2		6	
3		7	
4			



Tabel 2

Voor- beeld	Ligand	tijd (h)	conv (%)	e.e (%)	conf (S/R) <sup>1)</sup>
I	1	1	26	12	R
II	2	1	98	12	R
III	3 (1:1)	1	56	35	R
IV	3 (S,R)	1	56	27	S
V	3 (R,R)	0,5	99	65	R
VI	4	3	>99	41	R
VII	5	3	>99	65	R
VIII <sup>2)</sup>	5	1	96	65	R
IX <sup>2)</sup>	4	1	88	73	R
X <sup>2)</sup>	6	1	82	80	S
XI <sup>3)</sup>	3 (R,R)	1	>99	79	R
XII <sup>3)</sup>	5	1	>99	79	R
XIII <sup>2)3)</sup>	6	1	>99	97	S
XIV <sup>2)4)</sup>	6	1	95	92	S
XV <sup>2)5)</sup>	5	2	44	49	
XVI <sup>2)6)</sup>	5	20	38	57	
C1	7	20	<1	-	
C2 <sup>2)</sup>	7	20	22	-	
C3 <sup>2)5)</sup>	7	20	54	27	

- 1) Configuratie van het in overmaat gevormde enantiomeer van fenethylalcohol.
- 5 2) Met 4 mmol substraat in 0,1 Molair 2-propanol als H-donor bij 20°C in de verhoudingen substraat [IrCl(COD)]<sub>2</sub> : ligand : tBuOK = 200 : 1 : 2,5 : 6.25.
- 10 3) substraat is naftylmethylketon
- 4) substraat is fenylethylketon
- 5) katalysatorprecursor is [Ru(p-Cy)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>
- 6) katalysatorprecursor is [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub>

CONCLUSIES

1. Katalysator voor asymmetrische  
transferhydrogenering op basis van een  
5 overgangsmetaalverbinding en een stikstof  
bevattend optisch actief ligand, met het kenmerk,  
dat het overgangsmetaal Iridium, Ruthenium,  
Rhodium of Kobalt is en het optisch actieve ligand  
zwavel bevat in de vorm van een thioether of een  
10 sulfoxide waarbij de zwavel via twee of meer  
koolstofatomen aan het stikstof verbonden is.
2. Katalysator volgens conclusie 1, met het kenmerk,  
dat het overgangsmetaal Iridium is.
3. Katalysator volgens conclusie 1 of 2, met het  
15 kenmerk, dat de zwavel via twee koolstofatomen aan  
het stikstof verbonden is.
4. Katalysator volgens een der conclusies 1 - 3, met  
het kenmerk, dat, van de twee of meer  
koolstofatomen die de zwavel aan het stikstof  
20 verbinden, ten minste de aan de zwavel gebonden  
koolstof chiraal is.
5. Katalysator volgens een der conclusies 1 - 4, met  
het kenmerk, dat het optisch actieve ligand twee  
of meer chirale centra heeft.
- 25 6. Katalysator volgens conclusie 5, met het kenmerk,  
dat het optisch actieve ligand een sulfoxide is  
waarbij één van de twee of meer chirale centra de  
zwavel van de sulfoxide is.
7. Katalysator volgens conclusie 5, met het kenmerk,  
30 dat het optisch actieve ligand een thioether is

waarin de koolstofatomen waaraan de thioether en de aminogroep verbonden zijn beide chiraal zijn.

8. Katalysator volgens een der conclusies 5 - 7, met het kenmerk, dat het optisch actieve ligand een enkele diastereomeervorm is.
9. Katalysator volgens een der conclusies 1 - 8, met het kenmerk, dat de zwavel is gesubstitueerd met een al of niet gesubstitueerde (hetero-) aralkylgroep.
10. Katalysator volgens conclusie 9, met het kenmerk, dat de zwavel is gesubstitueerd met een benzylgroep.
11. Katalysator volgens een der conclusies 1 - 10, met het kenmerk, dat het optisch actieve ligand is afgeleid van optisch zuiver cysteïne.
12. Katalysator volgens een der conclusies 1 - 10, met het kenmerk, dat het optisch actieve ligand is afgeleid van een met een thiolverbinding omgezette aziridine.
13. Katalysator volgens conclusies 12, met het kenmerk, dat het aziridine is afgeleid van een optisch actief vicinaal amino-alcohol.
14. Katalysator volgens conclusies 13, met het kenmerk, dat de amino-alcohol een efedra-alkaloïde is
15. Katalysator volgens conclusies 13, met het kenmerk, dat het vicinaal amino-alcohol is afgeleid van een gereduceerd aminozuur
16. Katalysator volgens conclusies 15, met het kenmerk, aminozuur fenylglycine is.

17. Werkwijze voor de bereiding van een katalysator volgens een der conclusies 1-16, met het kenmerk, dat aan een katalysatorprecursor welke het overgangsmetaal, een anion en een moeilijk uitwisselbaar spectatorligand bevat een stikstof bevattend optisch actief ligand wordt toegevoegd dat zwavel bevat in de vorm van een thioether of een sulfoxide waarbij de zwavel via twee of meer koolstofatomen aan het stikstof verbonden is.
18. Werkwijze voor de bereiding van een optisch actieve verbinding uit de overeenkomstige prochirale verbinding via katalytische asymmetrische transferhydrogenering in aanwezigheid van een katalysator en een waterstofdonor, met het kenmerk, dat een katalysator volgens een der conclusies 1-16 wordt toegepast.
19. Werkwijze volgens conclusie 18, waarin als prochirale verbinding een prochiraal keton, imine, oxim of hydrazon wordt toegepast.
20. Werkwijze voor de bereiding van een optisch actieve verbinding met twee of meer chirale centra waarbij een chiraal keton, imine, oxim of hydrazon, wordt gereduceerd in aanwezigheid van een katalysator volgens een der conclusies 1-16.
21. Werkwijze voor de bereiding van een, in enantiomere overmaat aanwezige, keton uit een racemische alcohol, die een chiraal centrum bevat dat niet rechtstreeks aan de alcohol verbonden is, door oxidatie in aanwezigheid van de katalysator volgens een der conclusies 1-16.

22. Werkwijze voor de bereiding van een optisch  
actieve verbinding volgens een der conclusies 18 -  
20, met het kenmerk, dat als waterstofdonor  
mierzuur of een mierzuur zout wordt gebruikt.
- 5 23. Werkwijze voor de bereiding van een optisch  
actieve verbinding volgens conclusie 22, met het  
kenmerk, dat als waterstofdonor mierzuur in  
trialkylamine wordt gebruikt.
- 10 24. Werkwijze voor de bereiding van een optisch  
actieve verbinding volgens conclusie 22 of 23, met  
het kenmerk, dat het gehalte prochirale verbinding  
ten minste 0,2 mol per liter van de waterstofdonor  
bedraagt.
- 15 25. Optisch actieve verbindingen verkrijgbaar volgens  
de werkwijze volgens een der conclusies 18 - 24.

